New epothilone derivatives useful as cytostatics

Publication number: DF19542988

Publication date: 1997-05-22

HOEFLE GERHARD PROF DR (DE): KIFFE MICHAEL notors

DR (DE)

BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH (DE) Applicant

Classification:

· international:

AQ1N43/22; A01N43/78; A01N43/90; C07D277/30; C07D417/06; C07D493/04; C07D493/08; C07D493/18;

C07F7/18; A01N43/02; A01N43/72; A01N43/90; C070277/80; C07D417/00; C07D493/00; C07F7/00; (IPC 1-7): C07D493/08; A01N43/90; A61K31/425; CO7D417/08: C07D499/18: C07D497/08; C07F7/07: C07F9/655; C07D303/00; C07D315/00; C07D493/08; C07E/303/00; C07E/315/00; C07E/321/00; C07E/493/18; C07D303/00; C07D318/06; C67D327/06; C07D467/08; C07D277/24, C07D303/12; C07D417/06; C07D277/24;

C070315/00: C07D417/06

A01N49/22; A01N43/78; A01N43/90; C07O277/30; · European: C070417/08; C070493/04; C070493/08; C070493/18;

C07F7/18C4D4D

Application number: [5619951042986 19951117 Priority number(s): DE19951042986 19951117

Abstract of DE19642986

Epothione derivatives of formula (i)-(iii) are new. Fi = H or 1-4C alkyl; (e) Fi = Q; X, Y = halo, OH, 1-6C acyloxy, 1-8C alkoxy or benzoyloxy, A = H; B = OR1 and R* = R2; (L) R* = (f); X+Y = O; A = H, and R"+8 = CO), C(S)O, S(O)O, S(R")2O or C(R")(R")O (c) R = C(=Z)Me or CH(OZ)Me, A = H; B = OR1; X+Y = O and R* = R2; (d) R* = (i); A+B = bond; and X+Y = O, Z = O, NOR4, N-NR4R5 or N-NHEONRARS; Z' = H, 1-18C alkyl, 1-18C acyl, benzyl, benzoyl or consmoyt: Q = a group of formula (i); and R1-R5 = H, 1-6C alloyi, 1-6C acyl benzoyi, 1-4C trialkylallyi, or benzyl or phenyl (both optionally subshitted by 1-9C alkoxy, 6C alkyl, OH and held).

Date supplied from the esp@cenet database · Worldwide



DEUTSCHES PATENTAMY

- (f) Aktenzeichen:
- Anneldetan: (a) Offenlegospelag:
- 195 42 986 9 17, 11, 35 22. 5.97

- (9) Int. Cl. 6; C 07 D 493/08
 - C 07 D 493/18 C 07 D \$17/08 C 07 D 497/08 C 07 F 7/07 A 91 N 43/90 C 07 F 8/855 A 61 K 31/425

ш

// (CO7D 482/08,303.08.315.00) (CO7D 483/18,303.00,218.00.321.00) (CO7D 487/08.393.00,316.00,327.00) (CO7D 417/08,277.24,315.00)

(fi) Anmelder:

Gaselischaft für Bloeschnologische Forschung mbH (GBF), 38124 Breamschweig, DE

(R) Vertretan

Patentanwäire Or. Boelers, Sauer, Or. Meyer, \$1841 München

(2) Erfinder:

Hölle, Gerhard, Prof. Dr., 38124 Breumochersig, GE; Kiffe, Michael, Dr., 38124 Braunschweig, DR

(ii) Epotision-Derivate and deren Verwandung

Dis vanisgende Erfindung netrifft Epothilossierivste und deren Verwendung.

Die vorliegendie Erfindung bettifft allgennin Eporh-londer/wate und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneinstitel, inthesondere berifft die vorliegende Er-findung die Hensellung der Epothilonderivate der nach folgend dergeseitten allgemeiere Fezurieht 16 der zowie-deren Verwendung zur Herstellung von überspiedenschen Mitteln und Mittela für den Phärgeneschiere.

In den vorstehenden Formein 1 bis 7 bedenson:

 $R=H,C_{\ell}$ bis C_{ℓ} alkyl; $R^{\ell},R^{2},R^{3},R^{4},R^{5}=H,C_{\ell}$ bis C_{ℓ} alkyl, C_{ℓ} bis C_{ℓ} acyl-Benzoyl, Cr- bis Ca-Trialkyinilyi, Benzyl, Phonel, Cr- bis Ca-Alkory, Ca-Alkyl-, Hydroxy- and Halogen-substitulertes Benzyl baw. Phanyl;

wobei auch zwei der Reste Rt bis Rs zu der Gruppiecung - (CH2)a- mit a - 1 bis 8 zusammantreten könnon und es sich bei den in den Reuten enthaltenen Alkyibaw. Acylgrospen um gradkettige oder verzweigte Reme handelt.

In der Formel I sind X and Y entweder gleich oder verschieden and stehen jeweils für Halogen, OH, (i)—(C₁- bis C₆)-Acyl, O—(C₁- bis C₆)-Alkyl, O-Benzoyl.
In der Fermel 3 steht X allgemein für —(XO)— -C(S)--, -S(O)--, -CR'R2--, wobei R' and R' die Bedeinung haben wie oben angageben, und - Silla, wobei R die Bedeutung hat wie oben augegeben.

in der Formel 4 bedeutet X Sanerstoff, NORS, N-NK'R', and N-NHCONR'R', wabel die Resse R' 100 bis R5 die oben angegebene Bedeutung haben.

in der Pognel 5 berfastet X Wasserstoff, Cr. bis Car-Alkyl, Car-bie Car-Acyl, Benzyl, Benzoyl and Cinns-

Verhiculungen gemäß der allgemeinen Pormel I sind 55 aussebend von Epothilon A und B sowie von deren 3-Ound/oder 7-O-geschützten Derivaten durch Öffsting des 12.13-Enoxide zugänglich. Wertien dazu Hydrogenwar-

seratoffaäuren in einem bevorzogt nicht währigen Lösangunitiel eingesetzt, wobei man die Halogenhydrine X - Hal, Y - OH und Y - OH, Y - Hal eristi: 5 Protonensäuren wie z.R. Tokunlsnifonsäure und Tro-Ourressignaure führen in Gegenwart von Wasser zu 12,13-Diolen, die anschließend nach Standardverfahren acyfiert (z. B. mit Carbonsfureachydriden und Pyridin oder Triethvlamin/DMAP) oder allerhert (Alkylbaloge-10 nide and Silberoxid) worden. Die 3- und 7-Hydroxygruppen können dazu vorübergehend alt Formsat (Abspalitung mit NHs/84eOH) oder p-Methoxybenzylether (Abspeltung mit DDQ) geschützt werden.

Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel 2 sind ass Epothilon A and B sowie deren 3-O- and/oder 3-O-geschützten Derivaren durch Reduktion, z. B. mit NaBH, in Methanol erhildich, Sind dabei 3-OH und/ oder 7-OH reversibet geschürzt, so können nach Arvlierung oder Alkylierung und Enthernen der Schutzgruppan 5-O-monoaubsticulerte, 3,5- oder 5,7-O-disubstituierte Derivate der allgemeinen Pormol 2 echaltan wer-

den. Umserzungen von Epothilon A und B mit bifunktionellen elektrophilen Reagenzien, wie (Thio)Phosgen, 25 (Thio)Carbonyklimidazol, Thionykshlorid oder Dialkyleilyldichloriden bzw. -bistrillaren ergeben Verbindungen der allgemeinen Formel 3. Als Hilfsbasen diesen

dabei Pyritin, Trialkylamine, ggf. zasaonnen mir DMAP baw. 26-Luddin in einem nichtmonischen Löstmasmitin tel. Die 3,7-Acetale der allgemeinen Pormel 3 enistehen durch Limaceralisierung z.B. von Dinaribylaccialen in

Gegenwart eines sauren Kazalvsutors.

Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel 4 warden aus Epothilon A und B oder ihren 3-O- und/oder 35 7-O-geschützten Derivaten durch Ozumoiyse und redakrive Aufacheitung, z. B. mft Dimethylsulfid, erhalten. Die C-16-Kerone können gnachfießend nach dem Fachmann geläufigen Standardverfahren in Oxime, Hydrazone oder Somicarbazone umgewandek werden. Sie werden weiterhin durch Wittig, Wittig-Horner, Julia-oder Peterson-Oleffalerung in C-16/C-17-Oleffae über-

Durch Reduktion der C-16-Ketogruppe, a. B. mit einem Alaminium- oder Borhydrid, sind die 16-Hydroxyderivate gemäß der allgemeinen Formel 5 erhältlich. Diese können, wenn 3-OH und 7-OH mit enssprechenden Schutagruppen verminan sitzi, selektiv acyliari oder alkyliert werden. Die Freisetzung der 3-OH- und 7-OH-Gruppen erfolet z. B. bei O-Pormyl durch NHs/MeOH. bei O-p-Methoxyberzyl durch DDO.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 6 werden nus Derivaten von Epothilon A und B erhalten, bei desen die 7-OH-Gruppe durch Acyl- oder Ethergruppen geschlitzt ist, in dans die 3-OH-Gruppe z. B. formvliert. toeryliert oder togyhert und anschließend durch Behandlong mit einer Buse z. B. DBU effminjert wird Die 7-OH-Groppe kann wie oben beschrieben treigenein:

Verbindungen der allgemeinen Formel 7 werden aus Epothiloa A and B oder deren 3-OH- and 7-OH-geschützten Derivaten durch basische Hydrolyse erhaben, z. B. mit NaOH in McOH. Die Carboxyleruppe kann mit Diazoalkanen nach Schutz der 15-OH-Gruppe derch Alkylierung in Ester umgewandeit werden.

Die Erfindung betrifft ferner Mittel für den Pflatzensokutz in Landwirtschaft. Poretwirtschaft und/oder Gartenbau, besiebend aus einer oder mehreren der vortiehend aufgeführten Epothflonderivate haw, bestelsend aus einem oder mehreren der vorstehend aufgeführten

Enerthilonderivate ngben einem oder mehreren üblichen Träger(n) and/oder Verdünnungsmittel(n).

Schließlich betrifft die Erfindung therapeutische Mittel, bestehend aus einer oder mehreren der vorstehend anigeführten Verbindungen oder einer oder mehreren. 5 der vorstehend aufgeführten Verbindungen neben einem oder mehreren üblichen Träserfn) und/oder Verdünnungundstelfn). Diese Mittel können insbesondere cytotoxische Aktivitäten entwickeln und/oder lannunsuppression bewirken, so daß sie besonders bevorzugt. 19. Uv [Methanol]: Amax (ig 6:) = 210 (4.29), 248 (4.11) nm. als Cytomatika verwendbar sind.

Die Eründung wird im folgenden durch die Beschreibung von einigen ausgewählten Ausführungsbeispielen oliber orläusers and beschrieben.

Beispiste

Verbindung ta

ton gelöst, inh 90 ul (9.649 mrsol) Triffboressigsäure versetzs und über Nacht bei 50°C gerührt zur Aufarbeitung wird das Reaktionagemisch mit 1 M Phosphatpuffer pkl 7 versezz und die währige Phase vierund mit Ethylacotat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasan wer- 25 den mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natrigm-tulfat getrocknet and vom Lösungsmittel befruit. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mit Hilfe der präparativen Schicht-chromatographie (Laufmutel: Dichlormethas/Aceton, 85: 15)

Ausbeute: 4 mg (19%) Isomer 1; 4 mg (19%) Isomer II

isomer f:

Rf (Dichlormethan/Aceton, 85: 15): 0.46 iR (Film); 9 = 3440 (m, h, Sch), 2946 (s, gch), 1734 (vs), 1685 (m), 1456 (m), 1375 (w), 1266 (s, Scb), 1190 (w, h, Schl, 1071 (m, Sch), 884 (w), 735 (w) cm1 MS (20/70 ev): m/e (%) = 493 (43 [M-H₂O]+), 394 (47), 306 (32), 206 (30), 181 (40), 166 (72), 139 (100), 113 40 (19), 71 (19), 97 (24), 43 (24). Hochauflösung: CaHaOcNS ber: 483,2498 für [M-H₂O]⁴ gef.: 493.2478

Isomer II:

gef.: 493.2475

BI((Dichlormethus/Aceson 85:15):0.22. IR (Film): 9 = 3484 (s, b, Soh), 2842 (vs. Sch), 1727 (vs), 1570 (w), 1456 (m), 1380 (m), 1265 (e), 1190 (w), 1069 (m), 50 $MS(20/70 \text{ eV}): m/e (%) = 488(21[M-H₂O]^{4}), 394(12),$ 306 (46), 206 (37), 181 (63), 166 (99), 139 (100), 113 (21), 71 (23), 57 (33), 43 (28), Hochaudideums: Cash wOsNS ber,: 493,2498 (fix [M-H₂O)*

Verbindung (b

35 mg (0.111 mmol) Epothilon A warden is 0.5 ml Tetrabgdrofuran gelöst, mit 0.5 ml 1 N Salzsäure versetzt und 30 Minuten bei Raumsemperatur gerührt. Anschlie-Send wird mit i N Phosphatmoffer off 7 versetzt und die währige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die 63 vereinigten organischen Pfassen werden mit gesättigter Nazriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet and vom Limmgamittel befreit. Die Reisi-

gung des Rohproduktes erfolgt mit Hilfe der präpsrativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol, 90:10).

Ausberte: 19 mg (32%)

RffDichlormethan/Methanol, 90: 10h 0.46. IR (Film): > -- 3441 (s, br. Sch), 2948 (s, Sch), 1725 (vs. Schl, 1462 (m), 1381 (w), 1265 (m), 1154 (st), 972 (m, br, Seblem?.

MS (20/70 ev): m/e (%) - 529 (13 [M+]), 494 (10), 342 (38), 306 (23), 194 (32), 164 (100), 140 (31), 153 (15),57 (16). Hochauflösung: CasHagOgCINS ber.: 529.2265 for [M*]

ect.: 529,2280

Verbinding to

25 mg (0.047 ramol) 12-Chlor-13-hydroxy-epothilon A 20 mg (9,041 mmol) Epothilon A werden in 1 ml Ace- 20 (1b) werden in 1 ml Dichlormedium gelöst, mit 29 mg (0.235 nanol) Dimethylaminopyridia, 151 pl 1.081 mmol) Triethylamin and 20 pl (0.517 mmol) 98%iger Ameisensänre versetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Eis/Natrimachlorid abgekühlt. Nach Erreichen von -15°C werden dem Reaktionsgemisch 40 si (0.423 mmol) Essigsfaceanhydris zugegeben und 70 Miauten bei -15°C gerührt. Nach dem ein Dimmschichtchrometogramm keinen vollständigen Umsatz anzeigt. werden dem Resktionsgemisch weitere 6 mg (0.047 mmol) Di-methylaminopyridin, 7 µl (0.047 mmol) Triethylamin, 2 al 98% ige Ameisensaure (0.047 mmol) und 4 µ (0.047 mmol) Extigrăureanhydrid zugesetzt und 60 Minuten gerübrt.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf Raumsemperatur erwärmt, mit 1 M Phosphatpuffer off 7 versetzt und die wäßrige Phase viermal auf Ethylacetat extrahiert. Die vereinisten organischen Physen werden mit gesättigter Natziunchkrid-Lötung gewaschen, über Natriomsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mit Hilfe der pränarativen Schichtebromatographic (Laufmittel: Dichlorosethan/Aceson, 90: 10).

Ausbeute 1c: 5 mg (1896).

gef.: 613.2131

Verbindans to

Rf(Dichlermethan/Aceton 90:10):0.57. IR (Film): 9 - 3497 (w, b, Sch), 2940 (a, b, Sch), 1725 (vs). 1468 (m, b, Sch), 1379 (m), 1265 (s), 1253 (a), 1175 (vs), 972 (m, b, Sch), 737 (s) cm2 MS (20/70 ev): m/e (%) = 613 (9 [M+]), 567 (43), 472 (63), 382 (23), 352 (21), 164 (100), 151 (33), 96 (31), 69 (17), 56 Hochauflösung: CzeH40OsNSCI ber:: 613.2112 ftir [M*]

Verbindung 1d

10 mg (6.020 mmol) Epothilon 3 werden in 0.5 ml Tetrabydrofuran gelöst, mit 0.5 ml 1 N Salzašure versetzi und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Auschlie-Bond wird mit 1 M Phomhatonifer oH 7 versent and die wäßrige Phase viermal mit Ethylapotat extrabiert. Die versinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewanchen, über Natriutusellet gewocknet and vom Lösungsmittel befreit. Die Reini-

gung des Ruhproduktes erfalgt mit Klife der präparativen Schicht-circomatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton, 85:15).

Ausbeute: 1 mir (9%).

Rf (Dichlormethan/Aceton 86: 15): 0.38 MS (20/70 ev); m/e (%) = 543 (3 [M*]), 507 (14), 320 (19), 234 (9), 194 (17), 182 (23), 164 (160), 140 (22), 113 (14), ... Aucheute: 14 mg (13%).

Hochauflösung: CaParOaNSCI ber.: 543,2421 for [M *) uel.: 543,2405

Verbindung 2a

190 mg (0.203 mmol) Epothiton A worden in 4 mi Tutrahvdrofuran/1 M Phosphatpuffer pEi 7 (1:1) gelöst prof. solvage mit Namaum-bonhydrid (156 mg 3,965 mmol) versetzt bis das Edukt lan Düns-schicht. 20 chromatogramm vollständig abreagiert ist Asschlie-Bend wird mir 1 M Pixospharpuffer pH 7 verdünst und Ge wäßrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlerid-Lösung gewaschen, über Natriamsuffat getrocknet und vom Lörungsträttel befreit.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Kieseichromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Accton, 35:3 - grad - nach Dichlormeiban/Aceton, 30 85:153.

Ausbeure: (20%).

Rf (Dichlormethan/Aceton 75: 25): 0:27. IR (Film): 9 = 3413 (c, b, Sch), 2965 (vs, Sch), 1734 (vs), 36 1458 (m, b, Soli), 1383 (m, Sob), 1264 (n, b, Soli), 1184 (m, b, Sets), 1059 (c, Sets), 966 (s), 885 (w), 737 (ta) cta⁻¹, MS (20/70 ev); ta/e (%) == 435 (6 [M*]), 477 (8), 432 (12), 394 (9), 364 (16), 306 (49), 194 (19), 178 (35), 164 (160), 140 ____ Aucheuse: 1 mg (1%), Hochaufförung: CasHarlisNS ber: 495.2665 für [M*] gef.: 495.2823

Verbindung 3a-d (a-d sind Stereoisomere)

(00 mg (0.203 mmol) Epotidion werden in 3 mf Pyridia geldet, mit 50 µ (0.686 mmol) Thiosylchlorid versetzt and 15 Minutes bei Raumemperaum gerührt. Anschlie-Bend wird mit 1 M Phosphatpuffer pli 7 versetzt and die 36 wabrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die versinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natrianschlarid-Lösung gewaschen, über Natrianschlat getrocknet and vom Lösungsmittel befrait. Die Reialgung des Rahproduktes und Trannung der vier Siereoi. 56 someren 3a-d erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtshromatographie (Lanfmittel: Tolunt Methanol. 90:10).

Verbindung 3a

Ausbeute: 4 mg (12%).

RICTobiol/Methanol 90: 10h 0.50 18 (Pilm); v = 2961 (m, b, Sch), 1742 (va), 1701 (vs), 1465 65 (m. Sch.) 1989 (m. Sch.) 1238 (s. Sch.), 1210 (vs. Sch.), 1011 (s, Sch), 957 (s, b, Sch), 808 (m, Sch), 768 (s, Sch) cm 21. Uv (Methanol): Jone (lg &) = 210 (4.50), 748 (4.25) ora.

MS (20/70 ev): m/e (%) = 539 (40 [M+]), 45/ (22), 362 (16), 316 (27), 222 (30), 178 (30), 164 (100), 151 (43), 96 (38). 69 (29), 55 (28), 43 (20).

Hochaufidening: CasHarOrNSa 5 ber.: 539.2011 für [M*]

Verbindone 3b

Rf (Tokiol/Methanol 90: 10): 0.44. IR (Film): v = 2963 (s, br, Sch), 1740 (vs), 1743 (s), 1510 (w), 1464 (m, br, Sch), 1389 (m, Sch), 1240 (s, br, Sch), 1142 (m), 1076 (w), 1037 (w), 1003 (m), 945 (c, br., Sch), 806 (m.

Schl, 775 (a), 737 (m) cm-1 Uv (Methanol): Asset (ig #) == 211 (4.16), 250 (4.98) nm. MS (20/70 ev): m/e (%) = 539 (27 [M°]), 475 (17), 322 (411) 306 (67), 222 (16), 206 (17), 194 (19), 178 (32), 164 (109), 151 (33), 125 (18), 113 (15), 98 (39), 81 (23), 64 (58), 57 (42), 41 (19).

Hochaufibeang: CasHarOrNS: ber:: 539.2011 für [M*] gef.: 539,1998

Verbindung 3c

Auchenia: 4 mg (4%).

Rf (Taluol/Methanol 90 : 10): 0.38. MS (20/70 eV); m/e (%) == 539 (51 [M+]), 322 (22), 306 (53), 222 (36), 178 (31), 164 (100), 151 (41), 96 (25), 81 (20). 69 (26), 55 (25), 41 (25). Hochauflösung: CzsHzrOzNS2 bes:: 539.2011 for [M+1] get: 539.2001

Verbindens 3d

Rf (Toksol/Methauni 90: 10): 9.33. MS (20/70 ev): m/e (%) = 539 (89 (M+), 322 (35), 306 (31), 222 (41), 178 (31), 164 (109), 151 (46), 96 (31), 81 (25), 69 (34), 55 (33), 41 (35).

Hochaufförung: CaffarOrNS: bec;: 939,2011 for [M+] gef.: 539.1997

Verbindung 4a

16 mg (0:020 mmol) Spothline A werden in 2 ml Dichlormethau gelöst, auf - 70°C abgektildt und anschlie-Bend 5 Minuten mit Ozon bis zur schwachen Blauftebung behandelt. Das resultierende Steaktionsgemusch wird assembledend mit 0.5 ml Directly sulfid versetzt und guf Raumtemperatur grwärmt. Zur Aufarbeitung wird das Renktionsgemisch vom Lösnegsmittel befreit and schließlich durch pritogrative Schichtchromutographie (Laufmittel: Dichlormesbaw/Aceton/Methanol, 85: (0:5) gereinigt. Ambenia:5 mg (64%).

Rf (Dichlormathan/Aceton/Methanol 25 : 10 : 5): 0.61. IR (Film): v - 3488 (s, br, Soh), 2947 (s, br, Soh), 1734 (vs. Sch), 1456 (w), 1380 (w), 1257 (w), 1157 (w), 1060 (w), 982 Uv (Mathanol): $\lambda_{max}(lg \in l) = 202 (3.53)$ ton.

M8 (20/79 ev); m/e (%) -- 398 (2 [M+]), 380 (4), 267 (14).

249 (17), 211 (20), 133 (26), 171 (34), 139 (34), 111 (40), 96 (100), 71 (48), 43 (50). Hochaufhisung: C21 H34O1

ber.: 398,2305 ftb: [M+] get:398.2295

Verbindong 6a

10 mg (0.018 mmol) 3,7-Di-O-formyl-epothilos A (6.180 minol) 1.8-Diazabicyclo[5.4.0]umlec-7-en (DBU) verseizt und 60 Minuten bei Raumtemperatur geröhrt.

Zur Aufscheitung wird das Reaktionsgemisch mit 1 M. Namhundibydrogenphosphat-Puffer pH 45 versetzt und die währige Phase viermal mit Eihylacetat extra- 15 Hilfe dar präparativen Schichtchromutographic (Laufhiert. Die vereinigten organischen Phasen werden eit gesättigter Navinzschlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocktiet und vom Lösungsmittel befreit

Nach Beseingung des Lösungsmittel wird das resul- 20 Rf (Dictiorunchan/Aceton 90 : 10): 655. tierende Rohproshdit in 1 mi Methanol gelöst, mit 200 pl piner ammoniakulischen Methanoliösung (2 mmol NH2/ml Methanol) versetzi und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufurbeitung wird das LOsongsmirtal im Vakoum ensternt.

Ausbeute: 4 mg (22%).

Rf (Dichlarmethan/Aceton 85:15); 0.46. IR (Film): 9 - 3445 (w, br, Sch), 2950 (vs, br, Sch), 1717 30 (vs. Sch) 1644 (w), 1466 (m, Sch), 1370 (m, Sch), 1267 (s. br. Sch., 1179 (z, Sch), 984 (s, Sch), 860 (w), 733 (m) cm = 1 Uv (hásthanol): Amax (kg &) -- 210 (4.16) nm. MS (2070 ev); m/s (%) = 475 (28 [M*]), 380 (21), 322 20 mg (9.041 mmol) Eputhikos werden in 5.5 ml Mc-(37), 318 (40), 304 (66), 178 (31), 166 (100), 151 (29), 140 ** thanol gelbst, mit 0.5 ml i N Natrochange verseus and (19), 96 (38), 81 (20), 57 (26). Hochstellöusog: CscHssOcNS ber.: 475.2392 & [M] get: 475.2384

Verbindung 66

50 mg (0.091 mmol) 3,7-Di-O-formyl-epothilon A (werden in 1 mt Dichlarethan gelöst, mit 2 ml (6.613 mol) (S-Diambicyclo-(540)uoduo-7-en (DBU) versetzt und 46 12 Stunden bei 90° C gerührt

Zur Auferbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 1 M Navriom-lihydrogenphosphai-Pulier pil 4.5 versetzt and die währige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 🌣 gesästigter Natriumchlerid-Lönung gewarchen, über Namusulfat gemocknet und vom Lösungsmittel be-

Die Reinigung des aus zwei Verbindungen bestehenden Robproduktes erfolgt mittelt präparativer Schicht- 55 chromatographie (Lacimittel: Dichlormethan/Action, 80 16).

Ausbeute: 7 mg (15%). Substanzoode

Rf (Dichlormethan/Aceton 90:10):0:62. iR (Film); 9 - 2951 (m, br, Sch), 1723 (vr), 1644 (w, br, Schl, 1468 (w), 1377 (w), 1271 (m, br, Sch), 1179 (s), 987 (m, br, Sch), 735 (w, br, Sch) cm Liv (Methanoi): λ_{max} (lg \approx) = 210(4.44) am MS (2077) ev), m/e (%) = 503 (88 [M⁺]), 408 (58), 390 (32), 334 (25), 316 (34), 220 (21), 206 (27), 194 (20), 181 (33),

164 (100), 151 (34), 139 (28), 113 (20), 96 (82), 81 (83), 67 (20), 55 (26), 43 (22), Hochauflösung: CertinOcNS ber: 503,2343 for [M*] \$ gef.: 503,2303

Verbindung 60

5 mg (0.029 mmol) 3,7-Di-O-scetyl-epothilon worden werden in 1 ml Di-chlormethan gelöst, mit 27 pl ¹⁸ in 1 ml Mechanol gelöst, mit 150 pl einer anmoniakalischen Methanollösung (2 mmol NHs/ml Methanol) vorseizt und über Nacht bei SO" o gerührt.

Zur Auferbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum endernt. Die Reinigung des Rahproduktes erfolgt mit mittel: Tohiol/Methanol, 90:10).

Ausbenie: 3 mg (67%).

IR (Film): 9 - 2934 (s. b. Sch), 1719 (vs. b. Sch), 1641 (m). 1460 (m. Schl. 1372/s, Schl. 1237 (ve. h, Schl. 1179 (s, Schl. 1020 (s), 963 (s, Sch), 737 (vs) cm Uv (Mathanol): Agras (Ig #) = 210 (4.33) p.m.

MS (20/70 ev): m/c (%) = 517 (57 [M+], 422 (58). 318 (31), 194 (20), 181 (34), 166 (100), 151 (31), 96 (96), 81 (32), 69 (27), 55 (29), 45 (69) Hochauflösung: Calla-CoNS

bet.: 517.2498 ftir [M *]

gel: 517.2492

Verbindung 7a

5 Minuten bei Rammemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 1 M Phosphatpuffer pH 7 versetzt und die wäßrige Phase viernial mit Ethylaoetat extrahiers. Die vereinigten ocganischen Phasen, werden mit gesättigter Natriumshlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Läsungsmittel bofrett. Die Reinigung das Robproduktes erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtphromatographie (Laufmittel: Dichiormethan/Mesha-Bol. 85: 151

Ausbette: 11 mg (52%).

Rf (Dichlormethan/Methanol 85: 15b092. IR (Film): 9 - 3438 (s, br, Sch), 2971 (vs. br, Sch), 1763 (vs), 1507 (m), 1460 (s, Sch), 1383 (m, Sch), 1254 (w), 1195 (w, br, 8cb), 1011 (w, br, Soh), 866 (w, br), 779 (s) cm MS (20/76 ev); m/e (%) = 423 (31 [M+]), 323 (4), 168 (89), 140 (100), 85 (31), 57 (67). Hochsufforung: Carlly OaNS

ber.: 423.2443 für [M*] get:423.2410

Verbindung 7b

5 mg (0.009 amol) 7-O-Acetyl-epothion werden in I mi Methanol selöst, mis 200 u einer ammoniakalischen Methanolifisung (2 mosol NH4/ml Methanol) versetat und zwei Tage bei 50°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Limmgamittel im Vakanım cetfernt. Die Reinigung des Rohmoduktes erfolgt salt Hille der präparativen Schichtebronutographie (Laufmittel: Tohiol/Methanol, 90:10).

35

Austreure: 3 aug (59%).

(10),71 (22),43 (27). Hoches/Rissing: C₂₆H_{et}O₂NS ber.: 567,2866 (8st Nt⁺)

gef.: 567.2849

Patentausprüche

1. Epothilonderivat der Fermel (

wobel R. H. C., bit C., cAllydi, R. R. e. H. C., bit C., cAllydi, C. hit C., Araly, Bernoy, C. bit C., bit C., cAllydi, C. bit C., araly Bernoy, C. bit C. bit C., araly Bernoy, C. bit C. bit C. c. bit C. c. Allowy. C. c. Allowy. C. c. bit C. c. bit C. c. allowy. C. c. bit C. bit C. c.

2. Epothilouderivat der Formel 2

wohel R = H, C₇ bis C₈-Alxyli, R!, R!, R! m H, C₉-bis C₈-Alkyl, C, bis C₈-Alxyli, Benzol, C p bis C₈-Alkyli, Hydroxy and Halogamushtimeter Benzyl lzw. Phonyl; und es sich bri den in dea Reston omballenen Alkyli-Law. Arylgruppen um geradkentige oder verzweigte Resto handelt.

3. Rejothilonderbrat der Format.

wochei R.— R. C., his Ca-Alkyl, R. P. R.— H. C., his Ca-Alkyl, C., Duc C., Acyl, B. C., Duc C., Acyl, B. C., Duc C., C. His C., Alkony, C., Landyl, H. Benzyl, Phonyl, C., bis Ca-Alkony, C., Ca-Alyly, H. Drozy, and Planlgaments titusters be surplicated. Phonyl and en sich bei den in den Bestlertige oder verzweigter. Reste handelt, and X. allgament of the Colon, C. (Sch. S., C.) — C. (Sch. S.)— C. (Sch. S.)— Landyl and R. allgament of the Colon, C. (Sch. S.)— (Sch. S.)— and M. allgament of the Colon and Colon and

4. Epothilonderiyat der Formel 4

35

30

5

30

.55

60

wobei R = H, C₁- bis C₂-Alkyt; R¹, R² = H, C₂- bis Ce-Alkyl, Ce- bis Ce-Aryl-Benzoyl, Ce- bic Ce-Trialhylallyt, Benzyt, Phonyl, Cr. bis Co-Alkaxy, Co-Alkyl., Hydroxy- and Halogensubstituiertes Benzyl 26 traw. Phonyl; and as sich bei den in den Resien entirahenen Alkyi-bzw. Acyigruppen om geradkettige oder verzseigte Reste handelt, X Sanerstoff. NOR3, N - NR4R5, and N-NHCONR4R5 badeutet, wobei die Beste R3 bis R5 die oben angegebene 25 Bedounung haben.

5. Epothikonderivat der Pormel 5

Δ

wobei R -- H, Cr-bis Ca-Alkyl; R1, R2 as H, Cr-bis 43 Ca-Alkyl, Ca- bis Ca-Acyl-Benzoyl, Ca- bis Ca-Trialbyfellyl, Bennyl, Phenyl, Cr. bis Co-Alkowy, Co-Alkyl-, Hydroxy- und Halogensubstituieries Beuzyl baw. Phenyi; and as sich bai den in den Ressen enshaltenen Alkyl-baw. Acylgruppen um geradket. 30 tige oder verzweigte Reste bandelt, und X Wasserstoff, C1- bis C18 Alkyl, C1- bis C18 Acyl, Benzyl, Benzoyl und Chanamoyf bedauret.

6. Epothikonderivat der Pormel 6

wohei R = H, C_i-bis C₆-Alkyi and R¹ = H, C_i-bis Ce-Alkyl, Cr. his Ce-Acyl-Benzoyi, Cr. bis Ce-Trialkylsityl, Banzyl, Phenyl, Ci- bis Ca-Alkory-, Ca-Alkyl., Hydroxy- und Hatogensubstituiertes Benzyl bzw. Phenyl ist, and as sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- baw. Acylgruppen um geradkettige oder verzweigte Reste handelt. 7. Epothilonderivat der Formel 7.

wobei R. --- H, C₁-- bis C₄-Alkyl sud W_1 , R^2 --- H, C_1 his Co-Alkyl, Co- his Co-Acyl-Denzoyl, Co- his C. Trialkyksilyl, Benzyl, Phenyl, Cr. bis C. Alkoxy., Cir-Alkyl-, Hydroxy- and Halogensubstituleries Benzyl bzw. Phenyl; and es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgrappes um geradketsige oder verzweigte Resto handelt.

& Mittei für den Pflanzenschutz in der Landwirtschaft und Forstwirtschaft und/oder im Gamenbau, bestehend aus einem oder mehreren der Verbindungen gemäß einem der vorangebenden Ausprüche oder einer oder mehreren dieser Verbindungen ueben einem oder mehreren ablichen Träger(n) und/oder Verdimmuresmittel (u).

9. Therapeutisches Mittel, insbesondere zum Einsatz als Cytostasikum, bestehend aus einer oder mehrerer der Vorbindungen nach einem oder mehreren der Ausprücke I bis 7 oder einer oder mehre.\$

rer der Verhindungen nach einem oder mehreren der Ansprücke 1 bis 7 neben einem oder mehreren üblichen Träger(n) und/oder Verdünnungsmittel (n).